

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 101 51 392 A 1**

51 Int. Cl. 7:
A 01 N 43/88

21 Aktenzeichen: 101 51 392.5
22 Anmeldetag: 18. 10. 2001
43 Offenlegungstag: 8. 5. 2003

DE 101 51 392 A 1

71 Anmelder:
Bayer CropScience AG, 40789 Monheim, DE

72 Erfinder:
Reizlein, Karl, Dipl.-Chem. Dr., 51061 Köln, DE;
Klinksiek, Bernd, Dipl.-Ing., 51429 Bergisch
Gladbach, DE; Hinderer, Jürgen, Dipl.-Ing. Dr.,
41539 Dormagen, DE; Baur, Peter, Dipl.-Biol.
Priv.-Doz., 86938 Schondorf, DE; Suty-Heinze,
Anne, 40764 Langenfeld, DE; Mauler-Machnik,
Astrid, Dipl.-Agr.-Ing. Dr., 42799 Leichlingen, DE;
Bunjes, Heike, Dr., 07749 Jena, DE; Westesen,
Kirsten, Prof. Dr., 99510 Niederroßla, (verstorben),
DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- 54 Pulverförmige Feststoff-Formulierungen
- 57 Neue pulverförmige Wirkstoff-Formulierungen, die aus
- mindestens einem bei Raumtemperatur festen Wirkstoff,
 - mindestens einem Dispergiermittel,
 - Polyvinylalkohol sowie
 - gegebenenfalls Zusatzstoffen
- bestehen, wobei die einzelnen Wirkstoffpartikel von einer Schicht aus Polyvinylalkohol umhüllt sind, in amorphem Zustand vorliegen und Durchmesser im Nanometer-Bereich aufweisen, ein Verfahren zur Herstellung der neuen Formulierungen und deren Verwendung zur Applikation der enthaltenen Wirkstoffe sowie eine Vorrichtung zur Durchführung des Herstellungsverfahrens.

DE 101 51 392 A 1

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue, pulverförmige Wirkstoff-Formulierungen, ein Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung zur Applikation der enthaltenen biologisch aktiven Wirkstoffe.

5 **[0002]** Es sind bereits zahlreiche Wirkstoff-Zubereitungen bekannt geworden, in denen die aktiven Komponenten in sehr fein verteiltem Zustand vorhanden sind.

[0003] So werden in der WO 94-20 072 und der US-A 5 785 976 Suspensionen von in Wasser schwer löslichen, festen Wirkstoffen beschrieben. Diese Formulierungen lassen sich herstellen, indem man festen Wirkstoff schmilzt, das Dispersions-Medium auf etwa die Temperatur der Wirkstoff-Schmelze erhitzt, einen wasserlöslichen Stabilisator zum Dispersions-Medium hinzufügt und gegebenenfalls einen lipid-löslichen Stabilisator in die Wirkstoff-Schmelze gibt, dann 10 Schmelze und Dispersion vermischt und homogenisiert und die erhaltene Dispersion abkühlt. Die Wirksamkeit dieser Formulierungen in frisch hergestelltem Zustand ist gut. Nachteilig ist aber, dass die Bioverfügbarkeit und damit die Wirksamkeit der aktiven Komponenten zu wünschen übrig lässt.

[0004] Weiterhin werden in der WO 95-05 164 Formulierungen von in Wasser schwer löslichen Wirkstoffen in Form von unterkühlten Schmelzen offenbart, in denen die Wirkstoffe flüssig sind, zumindest teilweise in amorphem Zustand vorliegen und Durchmesser im Nanometer-Bereich aufweisen. Diese Zubereitungen sind jedoch begrenzt stabil, da eine Rekristallisation eintreten kann und sich dadurch die Größe der Partikel erhöht.

[0005] Ferner sind aus der WO 98-16 105 feste Pflanzenbehandlungsmittel bekannt, in denen die Wirkstoffe sehr fein verteilt, im wesentlichen in amorpher Form vorliegen und von einer polymeren Hüllschicht umgeben sind. Diese Zubereitungen werden dadurch erhalten, dass man eine flüssige Formulierung des Wirkstoffes mit flüssiger Formulierung des Hüllmaterials vermischt und aus der erhaltenen Mischung das Lösungsmittel entfernt. Die Stabilität und die Wirksamkeit der dabei anfallenden Formulierungen ist allerdings nicht immer ausreichend. Außerdem ist die Verfahrensweise recht aufwendig, denn es müssen sowohl Lösungsmittel als auch erhebliche Mengen an Wasser entfernt werden.

[0006] Es wurden nun neue, pulverförmige Wirkstoff-Formulierungen gefunden, die aus

- 25 – mindestens einem bei Raumtemperatur festen Wirkstoff,
- mindestens einem Dispergiermittel,
- Polyvinylalkohol sowie
- gegebenenfalls Zusatzstoffen

30 bestehen, wobei die einzelnen Wirkstoffpartikel von einer Schicht aus Polyvinylalkohol umhüllt sind, in amorphem Zustand vorliegen und Durchmesser im Nanometer-Bereich aufweisen.

[0007] Weiterhin wurde gefunden, dass sich die erfindungsgemäßen, pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen herstellen lassen, indem man

- 35 a) mindestens einen bei Raumtemperatur festen Wirkstoff, mindestens ein Dispergiermittel sowie gegebenenfalls Zusatzstoffe bei Raumtemperatur in Wasser suspendiert,
- b) die dabei entstehende Suspension soweit aufheizt, dass die enthaltenen festen Komponenten schmelzen,
- c) die anfallende Dispersion zunächst homogenisiert und dann schnell auf eine Temperatur unterhalb des Erstarrungspunktes der dispergierten Komponenten abkühlt,
- 40 d) danach eine wässrige Lösung von Polyvinylalkohol gegebenenfalls im Gemisch mit weiteren Hüllmaterialien sowie gegebenenfalls Zusatzstoffe zugibt und die entstehende Dispersion unmittelbar anschließend einer Sprühtrocknung unterwirft.

45 **[0008]** Schließlich wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen, pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen sehr gut zur Applikation der enthaltenen Wirkstoffe geeignet sind.

[0009] Es ist als äußerst überraschend zu bezeichnen, dass die erfindungsgemäßen, pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen wesentlich stabiler sind als die konstitutionell ähnlichsten, vorbekannten Zubereitungen, die durch Schmelzdispergierung zugänglich sind, in denen die einzelnen Partikel aber nicht eingekapselt sind. Unerwartet ist die Stabilität der erfindungsgemäßen Formulierungen auch deshalb, weil damit zu rechnen war, dass sich die Polyvinylalkohol-Schicht in Wasser löst und der Wirkstoff dann rekristallisiert. Im Gegensatz zu den Erwartungen tritt dieser Effekt aber nicht ein.

[0010] Die erfindungsgemäßen, pulverförmigen Wirkstoff-Zubereitungen zeichnen sich außerdem durch eine Reihe von Vorteilen aus. So ist der Wirkstoffanteil im Vergleich zu entsprechenden vorbekannten Formulierungen sehr hoch. Das bedeutet, dass bereits eine geringe Menge an Formulierung ausreicht, um das gewünschte Quantum an aktiver Komponente zu applizieren. Vorteilhaft ist auch, dass sich die erfindungsgemäßen, pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen vor der Anwendung problemlos wieder dispergieren lassen und die Bioverfügbarkeit der aktiven Komponenten auf dem nach der Herstellung erreichten, hohen Niveau erhalten bleibt.

[0011] Günstig ist schließlich, dass die thermische Belastung der Wirkstoffe bei der Herstellung der Formulierungen verhältnismäßig niedrig ist.

[0012] Als Wirkstoffe, die in den erfindungsgemäßen, pulverförmigen Formulierungen enthalten sind, kommen jeweils bei Raumtemperatur feste pharmazeutische Wirkstoffe, agrochemische Wirkstoffe und Aromen in Frage.

[0013] Als Beispiele für pharmazeutische Wirkstoffe seien Ibuprofen, Clotrimazol, Fluconazol, Indoxacarb und Ciprofloxazin genannt.

65 **[0014]** Unter agrochemischen Substanzen sind im vorliegenden Zusammenhang alle zur Pflanzenbehandlung üblichen Substanzen zu verstehen, deren Schmelzpunkt oberhalb von 20°C liegt. Vorzugsweise genannt seien Fungizide, Bakterizide, Insektizide, Akarizide, Nematizide, Molluskizide, Herbizide und Pflanzenwuchsregulatoren.

[0015] Als Beispiele für Fungizide seien genannt:

2-Anilino-4-methyl-6-cyclopropyl-pyrimidin; 2',6'-Dibromo-2-methyl-4'-trifluoromethoxy-4'-trifluoromethyl-1,3-thiazol-5-carboxanilid; 2,6-Dichloro-N-(4-trifluoromethylbenzyl)-benzamid; (E)-2-Methoximino-N-methyl-2-(2-phenoxyphenyl)-acetamid; 8-Hydroxychinolinsulfat; Methyl-(E)-2-{2-[6-(2-cyanophenoxy)-pyrimidin-4-yloxy]-phenyl}-3-methoxyacrylat; Methyl-(E)-methoximino[alpha-(o-tolyloxy)-o-tolyl]-acetat; 2-Phenylphenol (OPP), Ampropylfos, Anilazin, Azaconazol, Benalaxyl, Benodanil, Benomyl, Binapacryl, Biphenyl, Bitertanol, Blasticidin-S, Bromuconazole, Bupirimate, Buthio-
bale, Calciumpolysulfid, Captafol, Captan, Carbendazim, Carboxin, Chinomethionat (Quinomethionat), Chloroneb, Chloropir-
crin, Chlorothalonil, Chlozolinal, Cufraneb, Cymoxanil, Cyproconazole, Cyprofuram, Carpropamid, Dichlorophen, Diclobutrazol, Dichlofluanid, Diclomezin, Dicloran, Diethofencarb, Difenconazol, Dimethirimol, Di-
methomorph, Diniconazol, Dinocap, Diphenylamin, Dipyrithion, Ditalimfos, Dithianon, Dodine, Drazoxolon, Epoxiconazole, Ethirimol, Etridiazol, Fenarimol, Fenbuconazole, Fenfuram, Fenitropan, Fenpiclonil, Fentinacetat, Fentinhydroxyd, Ferbam, Ferimzone, Flua-
zinam, Fludioxonil, Fluoromide, Fluquinconazole, Flusilazole, Flusulfamide, Flutolanil, Flutriafol, Folpet, Fosetyl-Alu-
minium, Fthalide, Fuberidazol, Furalaxyl, Furmecyclox, Fenhexamid, Guazatine, Hexachlorobenzol, Hexaconazol, Hymexazol, Imazalil, Imibenconazol, Iminoctadin, Iprobenfos (IBP), Iprodion, Isoprothiolan, Iprovalicarb, Kasugamycin, Mancopper, Mancozeb, Maneb, Mepanipyrim, Mepronil, Metalaxyl, Metconazol, Methasulfocarb, Metrifuroxam, Meti-
ram, Metsulfovax, Myclobutanil, Nickeldimethyldithiocarbamat, Nitrothal-isopropyl, Nuarimol, Ofurace, Oxadixyl, Oxamocarb, Oxycarboxin, Pefurazoat, Penconazol, Pencycuron, Phosdiphen, Pimaricin, Piperalin, Polyoxin, Probenazol, Prochloraz, Procymidon, Propamocarb, Propiconazole, Propineb, Pyrazophos, Pyrifenox, Pyrimethanil, Pyroquilon, Quintozen (PCNB), Quinoxifen, Tebuconazol, Tecloftalam, Tecnazen, Tetraconazol, Thiabendazol, Thicyofen, Thiophanat-methyl, Thiram, Tolclophos-
methyl, Tolyfluanid, Triadimefon, Triadimenol, Triazoxid, Trichlamid, Tricyclazol, Triflumizol, Triform, Triticonazol, Trifloxystrobin, Validamycin A, Vinclozolin, Zinab, Ziram, 2-[2-(1-Chlor-cyclopropyl)-3-(2-chlorphenyl)-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-[1,2,4]-triazol-3-thion
3-(1-[2-(4-[2-Chlorphenoxy]-5-fluorpyrimid-6-yloxy)-phenyl]-1-(methoximino)-methyl)-5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin
und 2-(2-[6-(3-Chlor-2-methyl-phenoxy)-5-fluorpyrimid-4-yloxy]-phenyl)-2-methoximino-N-methyl-acetamid. **[0016]** Als Beispiele für Bakterizide seien genannt: Bronopol, Dichlorophen, Nitrapyrin, Oethilinin, Furancarbonsäure, Oxytetracyclin, Probenazol, Tecloftalam. **[0017]** Als Beispiele für Insektizide, Akarizide und Nematizide seien genannt: Abamectin, Acephat, Acrinathrin, Alanycarb, Aldicarb, Alphamethrin, Amitraz, Avermectin, AZ 60541, Azadirachtin, Azinphos A, Azinphos M, Azocyclotin, 4-Bromo-2-(4-chlorphenyl)-1-(ethoxymethyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrrole-3-carbonitril, Bendiocarb, Benfuracarb, Bensultap, Betacyfluthrin, Bifenthrin, BPMC, Brofenprox, Bromophos A, Bufencarb, Buprofezin, Butocarboxin, Butyl-
pyridaben, Cadusafos, Carbaryl, Carbofuran, Carbophenothion, Carbosulfan, Cartap, Chloethocarb, Chloretoxyfos, Chlorfluazuron, Chlormephos, N-[(6-Chloro-3-pyridinyl)-methyl]-N'-cyano-N-methyl-ethanimidamide, Chlorpyrifos, Chlorpyrifos M, Cis-Resmethrin, Clopythrin, Clofentezin, Cyanophos, Cycloprothrin, Cyfluthrin, Cyhalothrin, Cyhexatin, Cypermethrin, Cyromazin, Deltamethrin, Demeton-M, Demeton-S, Demeton-S-methyl, Diafenthiuron, Diazinon, Dichlofenthion, Dichlorvos, Di-
cliphos, Dicrotophos, Diethion, Diflubenzuron, Dimethoat, Dimethylvinphos, Dioxathion, Enamectin, Esfenvalerat, Ethiofencarb, Ethofenprox, Ethoprophos, Fenamiphos, Fenazaquin, Fenbutatinoxid, Fenobucarb, Fenothiocarb, Fenoxycarb, Fenpropathrin, Fenpyrad, Fenpyrox-
imat, Fenvalerate, Fipronil, Fluazuron, Flucyclohexuron, Flucythrinal, Flufenoxuron, Flufenprox, Fluvalinate, Fonophos, Formothion, Fosthiazat, Fubfenprox, Furathiocarb, HCH, Heptenophos, Hexaflumuron, Hexythiazox, Imidacloprid, Iprobenfos, Isazophos, Isofenphos, Isoprocarb, Isoxathion, Ivermectin, Lambda-cyhalothrin, Lufenuron, Mecarbam, Mevinphos, Mesulfenphos, Metaldehyd, Methacrifos, Methamidophos, Methidathion, Methiocarb, Metho-
myl, Metolcarb, Milbemectin, Monocrotophos, Moxidectin, Naled, NC 184, Nitenpyram, Oxamyl, Oxydeprofos, Permethrin, Phosalon, Phosmet, Phosphamidon, Pirimicarb, Profenophos, Promecarb, Propaphos, Propoxur, Prothio-
phos, Prothoat, Pymetrozin, Pyrachlophos, Pyridaphenthion, Pyresmethrin, Pyrethrum, Pyridaben, Pyrimidifen, Pyripro-
xifen, Quinalphos, Salithion, Sebufos, Silafluofen, Sulfotep, Tebufenozide, Tebufenpyrad, Tebupirimiphos, Teflubenzuron, Tefluthrin, Temephos, Terbam, Tetrachlorvinphos, Thia-
cloprid, Thiafenox, Thiamethoxam, Thiodicarb, Thiofanox, Thiomethon, Thuringiensin, Tralomethrin, Transfluthrin, Triarathen, Triazuron, Trichlorfon, Triflumuron, Trimethacarb,

Vamidothion, XMC, Xylylcarb, Zetamethrin.

[0018] Als Beispiele für Molluskizide seien Metaldehyd und Methiocarb genannt.

[0019] Als Beispiele für Herbizide seien genannt:

- Anilide, wie z. B. Diflufenican und Propanil; Arylcarbonsäuren, wie z. B. Dichlorpicolinsäure, Dicamba und Picloram; Aryloxyalkansäuren, wie z. B. 2,4-D, 2,4-DB, 2,4-DP, Fluroxypyr, MCPA, MCPP und Triclopyr; Aryloxy-phenoxy-alkansäureester, wie z. B. Diclofop-methyl, Fenoxaprop-ethyl, Haloxyp-methyl und Quizalofop-ethyl; Azinone, wie z. B. Chloridazon und Norflurazon; Carbamate, wie z. B. Chlorpropham, Desmedipham, Phenmedipham und Prophanil; Chloracetanilide, wie z. B. Alachlor, Metazachlor, Pretilachlor und Propachlor; Dinitroaniline, wie z. B. Oryzalin, Pendimethalin und Trifluralin; Diphenylether, wie z. B. Acifluorfen, Bifenox, Fluoroglycofen, Fomesafen, Halosafen, Lactofen und Oxyfluorfen; Harnstoffe, wie z. B. Chlortoluron, Diuron, Fluometuron, Isoproturon, Linuron und Methabenzthiazuron; Hydroxylamine, wie z. B. Alloxymid, Clethodim, Cycloxydim, Sethoxydim und Tralkoxydim; Imidazolinone, wie z. B. Imazethapyr, Imazamethabenz, Imazapyr und Imazaquin; Nitrile, wie z. B. Bromoxynil, Dichlobenil und Ioxynil; Oxyacetamide, wie z. B. Mefenacet; Sulfonylharnstoffe, wie z. B. Amidosulfuron, Bensulfuron-methyl, Chlorimuron-ethyl, Chlorsulfuron, Cinosulfuron, Metsulfuron-methyl, Nicosulfuron, Primisulfuron, Pyrazolsulfuron-ethyl, Thifensulfuronmethyl, Triasulfuron und Tribenuron-methyl; Thiolcarbamate, wie z. B. Butylate, Cycloate, Diallate, EPTC, Esprocarb, Molinate, Prosulfocarb und Triallate; Triazine, wie z. B. Atrazin, Cyanazin, Simazin, Simetryne, Terbutryne und Terbutylazin; Triazinone, wie z. B. Hexazinon, Metamitron und Metribuzin; Sonstige, wie z. B. Aminotriazol, Benfuresate, Bentazone, Cinnethylin, Clomazone, Clopyralid, Difenzoquat, Dithiopyr, Ethofumesate, Fluorchloridone, Glufosinate, Glyphosate, Isoxaben, Pyridate, Quinchlorac, Quinmerac, Sulphosate und Tridiphane. Desweiteren seien 4-Amino-N-(1,1-dimethylethyl)-4,5-dihydro-3-(1-methylethyl)-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-carboxamide und Benzoesäure,2-(((4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-3-propoxy-1H-1,2,4-triazol-1-yl)carbonyl)amino)sulfonyl-,methylester genannt.

[0020] Als Beispiele für Pflanzenwuchsregulatoren seien Chlorcholinchlorid und Ethephon genannt.

- [0021] Als Dispergiemittel kommen im Falle der erfindungsgemäßen Formulierungen alle üblichen nichtionogenen, anionischen, kationischen und zwitterionischen Stoffe mit den gewünschten oberflächenaktiven Eigenschaften in Frage, die üblicherweise in derartigen Zubereitungen eingesetzt werden. Zu diesen Stoffen gehören Umsetzungsprodukte von Fettsäuren, Fettsäureestern, Fettalkoholen, Fettaminen, Alkylphenolen oder Alkylarylphenolen mit Ethylenoxid und/oder Propylenoxid, sowie deren Schwefelsäureester, Phosphorsäure-mono-ester und Phosphorsäure-di-ester, ferner Umsetzungsprodukte von Ethylenoxid mit Propylenoxid, weiterhin Alkylsulfonate, Alkylsulfate, Arylsulfate, Tetra-alkylammoniumhalogenide, Trialkylaryl-ammoniumhalogenide und Alkylamin-sulfonate. Die Dispergiemittel können einzeln oder auch in Mischung eingesetzt werden. Vorzugsweise genannt seien Umsetzungsprodukte von Rizinusöl mit Ethylenoxid im Molverhältnis 1 : 20 bis 1 : 60, Umsetzungsprodukte von C₆-C₂₀-Alkoholen mit Ethylenoxid im Molverhältnis 1 : 5 bis 1 : 50, Umsetzungsprodukte von Fettaminen mit Ethylenoxid im Molverhältnis 1 : 2 bis 1 : 20, Umsetzungsprodukte von 1 Mol Phenol mit 2 bis 3 Mol Styrol und 10 bis 50 Mol Ethylenoxid, Umsetzungsprodukte von C₈-C₁₂-Alkylphenolen mit Ethylenoxid im Molverhältnis 1 : 5 bis 1 : 30, Alkylglykoside, C₈-C₁₆-Alkylbenzol-sulfonsäuresalze, wie z. B. Calcium-, Monoethanolammonium-, Di-ethanolammonium- und Tri-ethanolammonium-Salze.

- [0022] Als Beispiele für nicht-ionische Dispergiemittel seien die unter den Bezeichnungen Pluronic PE 10 100 und Pluronic F 68 (Fa. BASF) und Atlox 4913 (Fa. Uniqema) bekannten Produkte genannt. Ferner infrage kommen Tristyrylphenyl-ethoxylate. Als Beispiele für anionische Dispergiemittel seien das unter der Bezeichnung Baykanol SL (= Kondensationsprodukt von sulfoniertem Ditolyether mit Formaldehyd) im Handel befindliche Produkt der Bayer AG genannt sowie phosphatierte oder sulfatierte Tristyrylphenol-ethoxylate, wobei Soprophor SLK und Soprophor 4D 384 (Fa. Rhodia) speziell genannt seien.

- [0023] Beispielfhaft genannt als Dispergiemittel seien außerdem Copolymerisate aus Ethylenoxid und Propylenoxid, Umsetzungsprodukte von Tristyrylphenol mit Ethylenoxid und/oder Propylenoxid, wie Tristyrylphenol-ethoxylat mit durchschnittlich 24 Ethylenoxid-Gruppen, Tristyrylphenolethoxylat mit durchschnittlich 54 Ethylenoxid-Gruppen oder Tristyrylphenol-ethoxylat-propoxylat mit durchschnittlich 6 Ethylenoxid- und 8 Propylenoxid-Gruppen, weiterhin phosphatierte oder sulfatierte Tristyrylphenol-ethoxylate, wie phosphatiertes Tristyrylphenol-ethoxylat mit durchschnittlich 16 Ethylenoxid-Gruppen, sulfatiertes Tristyrylphenol-ethoxylat mit durchschnittlich 16 Ethylenoxid-Gruppen oder Ammonium-Salz von phosphatiertem Tristyrylphenol-ethoxylat mit durchschnittlich 16 Ethylenoxid-Gruppen, ferner Lipide, wie Phospholipid-Natrium-Glycolat oder Lecithin, und auch Liguinsulfonate. Darüber hinaus kommen auch Stoffe mit Netzmittel-Eigenschaften in Betracht. Vorzugsweise genannt seien Alkylphenol-ethoxylate, Dialkyl-sulfosuccinate, wie Di-isooctyl-sulfosuccinat-Natrium, Lauryl ethersulfate und Polyoxyethylen-sorbitan-Fettsäureester.

- [0024] Unter dem Begriff "Polyvinylalkohol" sind im vorliegenden Fall sowohl wasserlösliche Polymerisationsprodukte des Vinylalkohols als auch wasserlösliche, teilverseifte Polymerisate des Vinylacetats zu verstehen. Bevorzugt ist Polyvinylalkohol mit einem mittleren Molekulargewicht zwischen 10 000 und 200 000.

- [0025] Als Beispiel genannt sei das unter dem Handelsnamen Mowiol® 3-83 bekannte Produkt der Fa. Clariant. Bevorzugt ist außerdem teilverseiftes Polyvinylacetat mit einem mittleren Molekulargewicht zwischen 13 000 und 130 000 einem Acetatgruppen-Anteil zwischen 1 und 28%.

- [0026] Im Falle von Mowiol® 3-83 haben die angegebenen Zahlen die folgenden Bedeutungen: 3 beschreibt die Viskosität einer 4%-igen wässrigen Lösung bei 20°C in mPa · s. 83 gibt den Verseifungsgrad in mol-% an.

- [0027] Im vorliegenden Fall besonders gut verwendbar sind durch Teilverseifung von Polyvinylacetat erhaltene Polyvinylalkohole mit einem Hydrolysegrad von 72 bis 99 mol-% und einer Viskosität von 2 bis 40 mPa · s, besonders bevorzugt zwischen 3 und 18 mPa · s, gemessen an einer 4%-igen, wässrigen Lösung bei 20°C. In Betracht kommen dabei sowohl einzelne dieser teilverseiften Polyvinylacetate als auch Gemische.

- [0028] Als Zusatzstoffe, die in den erfindungsgemäßen Formulierungen enthalten sein können, kommen Penetrationsförderer, Entschäumer, Kältestabilisatoren, Konservierungsmittel, Farbstoffe, Redispergiemittel, Sprengmittel, inerte Füllmaterialien und filmbildende Stoffe in Frage.

[0029] Als Penetrationsförderer kommen im vorliegenden Zusammenhang alle diejenigen Substanzen in Betracht, die

üblicherweise eingesetzt werden, um das Eindringen von agrochemischen Wirkstoffen in Pflanzen zu verbessern. Bevorzugt sind Alkanolalkoxylate der Formel



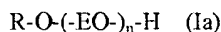
in welcher

R für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 4 bis 20 Kohlenstoffatomen steht,

AO für einen Ethylenoxid-Rest, einen Propylenoxid-Rest, einen Butylenoxid-Rest oder für Gemische aus Ethylenoxid- und Propylenoxid-Resten steht und

m für Zahlen von 2 bis 30 steht.

[0030] Eine besonders bevorzugte Gruppe von Penetrationsförderern sind Alkanolalkoxylate der Formel



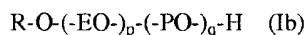
in welcher

R die oben angegebene Bedeutung hat,

EO für $-CH_2-CH_2-O-$ steht und

n für Zahlen von 2 bis 20 steht.

[0031] Eine weitere besonders bevorzugte Gruppe von Penetrationsförderern sind Alkanolalkoxylate der Formel

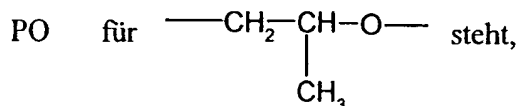


in welcher

R die oben angegebene Bedeutung hat,

EO für $-CH_2-CH_2-O-$ steht,

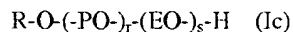
EO für $-CH_2-CH_2-O-$ steht,



p für Zahlen von 1 bis 10 steht und

q für Zahlen von 1 bis 10 steht.

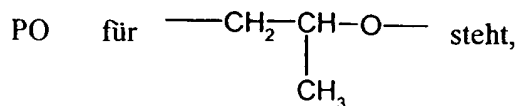
[0032] Eine weitere besonders bevorzugte Gruppe von Penetrationsförderern sind Alkanol-Alkoxylate der Formel



in welcher

R die oben angegebene Bedeutung hat,

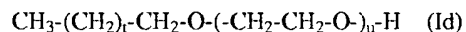
EO für $-CH_2-CH_2-O-$ steht,



r für Zahlen von 1 bis 10 steht und

s für Zahlen von 1 bis 10 steht.

[0033] Eine weitere besonders bevorzugte Gruppe von Penetrationsförderern sind Alkanol-Alkoxylate der Formel



in welcher

t für Zahlen von 8 bis 13 steht

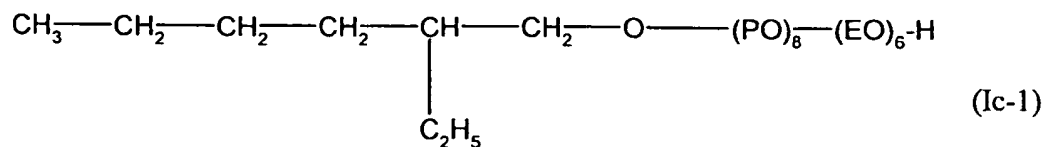
und

u für Zahlen von 6 bis 17 steht.

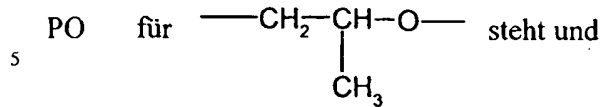
[0034] In den zuvor angegebenen Formeln steht

R vorzugsweise für Butyl, i-Butyl, n-Pentyl, i-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl, i-Hexyl, n-Octyl, i-Octyl, 2-Ethyl-hexyl, Nonyl, i-Nonyl, Decyl, n-Dodecyl, i-Dodecyl, Lauryl, Myristyl, i-Tridecyl, Trimethyl-nonyl, Palmityl, Stearyl oder Eicosyl.

[0035] Als Beispiel für ein Alkanol-Alkoxylat der Formel (Ic) sei 2-Ethyl-hexyl-alkoxylat der Formel



in welcher
EO für $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ steht,



die Zahlen 8 und 6 Durchschnittswerte darstellen.

[0036] Besonders bevorzugte Alkanol-Alkoxyate der Formel (Id) sind Verbindungen dieser Formel, in denen
t für Zahlen von 9 bis 12 steht und
u für Zahlen von 7 bis 9 steht.

[0037] Die Alkanol-Alkoxyate sind durch die obigen Formeln allgemein definiert. Bei diesen Substanzen handelt es sich um Gemische von Stoffen des angegebenen Typs mit unterschiedlichen Kettenlängen. Für die Indices errechnen sich deshalb Durchschnittswerte, die auch von ganzen Zahlen abweichen können.

[0038] Beispielhaft genannt sei Alkanol-Alkoxyat der Formel (Id), in welcher
t für den Durchschnittswert 10,5 steht und
u für den Durchschnittswert 8,4 steht.

[0039] Die Alkanol-Alkoxyate der angegebenen Formeln sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Methoden herstellen (vgl. WO 98-35 553, WO 00-35 278 und EP-A 0 681 865).

[0040] Als Entschäumer kommen alle üblicherweise für diesen Zweck in agrochemischen Mitteln einsetzbaren Substanzen in Betracht. Bevorzugt sind Silikonöle und Magnesiumstearat.

[0041] Als Kältestabilisatoren kommen alle üblicherweise für diesen Zweck in agrochemischen Mitteln einsetzbaren Stoffe in Frage. Beispielhaft genannt seien Harnstoff, Glycerin und Propylenglykol.

[0042] Als Konservierungsmittel kommen alle üblicherweise für diesen Zweck in agrochemischen Mitteln dieses Typs einsetzbaren Substanzen in Frage. Als Beispiele genannt seien Preventol® (Fa. Bayer AG) und Proxel®.

[0043] Als Farbstoffe kommen alle üblicherweise für diesen Zweck in agrochemischen Mitteln einsetzbaren Substanzen in Frage. Beispielhaft genannt seien Titandioxid, Farbruß, Zinkoxid und Blaupigmente sowie Permanentrot FGR.

[0044] Als Redispersierungsmittel kommen alle üblicherweise für diesen Zweck in festen agrochemischen Mitteln einsetzbaren Substanzen in Betracht. Bevorzugt sind Tenside, Quellmittel und Zucker. Beispielhaft genannt seien Lactose, Harnstoff, Polyethylenglykol und Tetramethylolpropan.

[0045] Als sogenannte Sprengmittel kommen Substanzen in Frage, die geeignet sind, den Zerfall der erfindungsgemäßen Pulver-Formulierungen beim Vermengen mit Wasser zu beschleunigen. Bevorzugt sind Salze wie Natriumchlorid und Kaliumchlorid.

[0046] Als inerte Füllmaterialien kommen alle üblicherweise für diesen Zweck in agrochemischen Mitteln einsetzbaren Substanzen in Betracht, die nicht als Verdickungsmittel fungieren. Bevorzugt sind anorganische Partikel, wie Carbonate, Silikate und Oxide, sowie auch organische Substanzen, wie Harnstoff-Formaldehyd-Kondensate. Beispielhaft erwähnt seien Kaolin, Rutil, Siliciumdioxid, sogenannte hochdisperse Kieselsäure, Kieselgele sowie natürliche und synthetische Silikate, außerdem Talkum.

[0047] Als filmbildende Stoffe kommen üblicherweise für diesen Zweck in Wirkstoff-Formulierungen eingesetzte, wasserlösliche Substanzen in Frage. Bevorzugt sind Gelatine, wasserlösliche Stärke sowie wasserlösliche Copolymere von Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon.

[0048] Der Gehalt an den einzelnen Komponenten kann in den erfindungsgemäßen, pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen innerhalb eines größeren Bereiches variiert werden. So liegen die Konzentrationen

- an festen Wirkstoffen im allgemeinen zwischen 10 und 50 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 15 und 40 Gew.-%,
- an Dispersierungsmittel im allgemeinen zwischen 5 und 50 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 7,5 und 40 Gew.-%,
- an Polyvinylalkohol im allgemeinen zwischen 10 und 30 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 15 und 30 Gew.-% und
- an Zusatzstoffen im allgemeinen zwischen 0 und 50 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 0 und 40 Gew.-%.

[0049] Die erfindungsgemäßen, pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen bestehen aus einzelnen Partikeln, die jeweils von einer Matrix aus Polyvinylalkohol umgeben sind. Dabei kann der hüllenbildende Polyvinylalkohol auch andere wasserlösliche, filmbildende Substanzen enthalten. Die Partikel liegen im amorphen Zustand vor und weisen einen mittleren Durchmesser im Nanometer-Bereich auf. So liegt der mittlere Teilchendurchmesser im allgemeinen zwischen 20 und 2 000 nm, vorzugsweise zwischen 50 und 1 000 nm. Der mittlere Teilchendurchmesser der Partikel in den Polyvinylalkohol-Hüllen (= Kapseln) liegt im allgemeinen zwischen 10 und 1000 nm, vorzugsweise zwischen 40 und 200 nm.

[0050] Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens geht man im Schritt (a) so vor, dass man feinteiligen, gegebenenfalls vorgemahlenen Wirkstoff sowie Dispersierungsmittel und gegebenenfalls Zusatzstoffe unter Rühren in Wasser suspendiert.

[0051] Dabei arbeitet man im allgemeinen bei Temperaturen zwischen 10°C und 30°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

[0052] Die entstandene Suspension wird im folgenden Schritt (b) des erfindungsgemäßen Verfahrens so aufgeheizt, dass die eingesetzten festen Komponenten schmelzen und sich eine Emulsion bildet, in der die Schmelze tröpfchenförmig in der Wasserphase verteilt ist. Dabei arbeitet man bei Temperaturen oberhalb des Schmelzpunktes des jeweiligen Wirkstoffes, im allgemeinen also bei Temperaturen zwischen 40°C und 220°C, vorzugsweise zwischen 50°C und 220°C. Das Aufheizen erfolgt vorzugsweise schnell, so dass nur kurzfristig eine Emulsion vorliegt.

[0053] Die anfallende Emulsion (= Dispersion von tröpfchenförmiger Schmelze in der Wasserphase) wird im Schritt

(e) des erfindungsgemäßen Verfahrens zunächst mit Hilfe eines Strahldispersgators so homogenisiert, dass eine sehr feinteilige Dispersion entsteht. Diese wird danach schnell auf eine Temperatur unterhalb des Erstarrungspunktes der dispergierten Schmelze abgekühlt.

[0054] Die Homogenisierung im Strahldispersgator, die auch als Schmelzdispersgierung bezeichnet wird, erfolgt im allgemeinen bei Temperaturen zwischen 40°C und 220°C, in jedem Fall jedoch oberhalb des Schmelzpunktes der eingesetzten festen Komponenten. Die anschließende Kühlung erfolgt auf eine Temperatur unterhalb des Schmelzpunktes der festen Komponenten, so dass sich eine sehr feinteilige Dispersion aus erstarrten Tröpfchen in der Wasserphase bildet. Es ist in manchen Fällen jedoch auch möglich, Emulsionen zu erzeugen, indem man auf Temperaturen oberhalb des Festpunktes der Schmelze kühlt.

[0055] Bei der Durchführung der Schmelzdispersgierung arbeitet man im allgemeinen unter erhöhtem Druck, vorzugsweise zwischen 50 bar und 1 600 bar, besonders bevorzugt zwischen 60 bar und 1 000 bar.

[0056] Im Schritt (d) des erfindungsgemäßen Verfahrens geht man so vor, dass man der hergestellten, sehr feinteiligen Dispersion, in der die zuvor vorhandenen Tröpfchen in der Regel erstarrt sind, zur Einkapselung mit einer wässrigen Lösung von Polyvinylalkohol, gegebenenfalls im Gemisch mit weiteren Hüllmaterialien sowie gegebenenfalls mit Zusatzstoffen versetzt und das entstehende Gemisch unmittelbar anschließend einer Sprühtrocknung unterwirft.

[0057] Bei der Zugabe der wässrigen Lösung im Schritt (d) arbeitet man im allgemeinen bei Temperaturen zwischen 10°C und 50°C, vorzugsweise zwischen 20°C und 40°C. Bei der Sprühtrocknung können die Temperaturen innerhalb eines größeren Bereiches variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Luft Eintrittstemperaturen zwischen 100°C und 200°C, vorzugsweise zwischen 120°C und 180°C, und Luftaustrittstemperaturen zwischen 50°C und 100°C, vorzugsweise zwischen 60°C und 90°C.

[0058] Es ist auch möglich, die Emulsion ohne Abkühlung, also oberhalb der Schmelztemperatur des enthaltenen Wirkstoffes, direkt in den Sprühtrockner einzuleiten. Die Abkühlung erfolgt dann erst im Sprühtrockner, zum Beispiel bei einer Kühlung auf 80°C. Die Wirkstoff-Tröpfchen erstarren also erst nach oder während der Verkapselung zu festen Partikeln im sprühtrockneten Pulver.

[0059] In einer besonderen Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es aber auch möglich, das enthaltene Wasser durch Gefriertrocknung zu entziehen. Diese Methode wird zweckmäßigerweise angewandt, wenn die Wirkstoffe bei höheren Temperaturen instabil sind.

[0060] Sowohl bei der Sprühtrocknung als auch bei der Gefriertrocknung arbeitet man so, dass nur eine sehr geringe Restfeuchte in der Pulver-Formulierung verbleibt. Im allgemeinen wird soweit getrocknet, dass die Restfeuchte unter 1% liegt.

[0061] Wird bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens bereits im Schritt (a) wässrige Polyvinylalkohol Lösung als Zusatzstoff zugefügt, so erübrigt sich die Zugabe dieses Kapselbildenden Hüllmaterials im Schritt (d).

[0062] Die Mengen an den einzelnen Bestandteilen werden bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens so gewählt, dass die Komponenten in der resultierenden Pulver-Formulierung in den schon oben angegebenen Verhältnissen vorhanden sind.

[0063] Das erfindungsgemäße Verfahren kann sowohl kontinuierlich als auch diskontinuierlich durchgeführt werden.

[0064] Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens dient bevorzugt eine neue Apparatur, bestehend aus

- einem mit Rührwerk versehenen Behälter, der über
- eine zur Druckerzeugung geeignete Pumpe mit
- einem Wärmeaustauscher verbunden ist,
- an welchen ein Strahldispersgator angeschlossen ist, von dem eine Rohrleitung zu
- einem mit Pumpe versehenen Kühlkreislauf führt, dessen Ausgangsleitung mit
- einer Dosierpumpe sowie gegebenenfalls mit einem Mischbehälter verbunden ist und wobei an die davon weiterführende Rohrleitung
- ein Sprühtrockner angeschlossen ist.

[0065] Eine schematische Darstellung der erfindungsgemäßen Apparatur ist in **Abb. 1** wiedergegeben. In dieser Abbildung bedeuten

Bezugszeichenliste

- 1 mit Rührwerk versehener Behälter
- 2 zur Druckerzeugung geeignete Pumpe
- 3 Wärmeaustauscher
- 4 Strahldispersgator
- 5 Kühler im Kühlkreislauf
- 6 in den Kühlkreislauf eingebaute Pumpe
- 7 Dosierpumpe für die Zufuhr von Lösung
- 8 Sprühtrockner

[0066] Die einzelnen Teile der erfindungsgemäßen Apparatur sind bekannt. Ihre Anordnung in der angegebenen Weise ist jedoch neu.

[0067] Bei dem Wärmeaustauscher 3 handelt es sich um ein Gerät, das ein schnelles Erhitzen der eintretenden Suspension auf die gewünschte Temperatur ermöglicht.

[0068] Der Strahldispersgator 4 ist so konstruiert, dass die eintretende Emulsion über eine Düse dispersiert wird. Die Feinteiligkeit der erzeugten Dispersion ist abhängig vom Homogenisierdruck und von der verwendeten Düse. Je kleiner die Düsenbohrung ist, desto feinteiliger ist die erhaltene Dispersion. Im allgemeinen verwendet man Düsen, deren Boh-

rungen zwischen 0,1 und 1 mm, vorzugsweise zwischen 0,2 und 0,7 mm liegen.

[0069] Bei dem mit Pumpe 6 versehenen Kühlkreislauf 5 handelt es sich um eine Vorrichtung, die geeignet ist, die Abkühlzeit der eintretenden Emulsion zu minimieren. Dabei wird die durch den Kühler 5 fließende Emulsion mit Hilfe der Pumpe 6 mit etwa dem zehnfachen Umpumpstrom rezirkuliert. Durch diesen Kühlkreislauf wird eine Abkühlung der eingeschleusten Emulsion im Bereich von Millisekunden durch Quenchen sichergestellt.

[0070] Bei der Pumpe 7 handelt es sich um eine Dosiervorrichtung, die an der vom Kühlkreislauf wegführenden Rohrleitung angeschlossen ist. Dabei kann an dieser Stelle der Apparatur auch ein zusätzlicher Mischbehälter mit Rührwerk eingebaut sein.

[0071] Bei dem Sprühtrockner 8 handelt es sich um eine Vorrichtung dieses Typs, die so beschaffen ist, dass der eintretenden wässrigen Lösung das Wasser entzogen werden kann. Der Sprühtrockner kann auch durch einen Gefriertrockner ersetzt sein.

[0072] Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens unter Verwendung der erfindungsgemäßen Apparatur geht man im einzelnen so vor, dass man im ersten Schritt einen oder mehrere feste Wirkstoffe mit kristalliner Struktur sowie gegebenenfalls Zusatzstoffe in feinteiligem Zustand im Behälter 1 in einem Gemisch aus Wasser und Dispergiermittel suspendiert. Dabei können die Komponenten in vorgemahlenem Zustand zusammengegeben werden. Es ist aber auch möglich, eine Zerkleinerung der Bestandteile nach dem Vermischen mit Hilfe eines Rotor/Stator-Dispergators, einer Kolloidmühle oder einer Perlmühle durchzuführen.

[0073] Die so hergestellte Suspension wird mit der Pumpe 2 über den Wärmeaustauscher 3 in den nachgeschalteten Strahldispergator 4 gefördert. Dabei hat die Pumpe neben der Förderung auch die Aufgabe, den notwendigen Dispergierdruck aufzubauen.

[0074] Vor Eintritt in den Strahldispergator 4 wird die Dispersion im Wärmeaustauscher 3 schnell auf eine Temperatur oberhalb des Schmelzpunktes der festen Phase erhitzt, so dass kurzzeitig eine Emulsion entsteht. Diese wird dann im Strahldispergator 4 feinteilig homogenisiert und unmittelbar nach der Passage durch den Strahldispergator im Kühlkreislaufsystem 5/6 abgekühlt. Um die Abkühlzeit möglichst kurz zu halten, wird die Dispersion in den Kühler 5 geleitet und mit der Pumpe 6 mit etwa dem zehnfachen Umpumpstrom rezirkuliert. Durch die Kühlschleife wird durch Quenchen erreicht, dass eine Abkühlung der Emulsion in einem Zeitraum von Millisekunden erfolgt und die Wirkstoffpartikel amorph erstarren.

[0075] Nach dem Passieren des Kühlkreislaufes wird über die Dosierpumpe 7 eine wässrige Lösung von Polyvinylalkohol sowie gegebenenfalls weiteren Hüllmaterialien und/oder anderen Zusatzstoffen zu der Dispersion von amorphen Partikeln gegeben. In einer besonderen Variante des Verfahrens ist es aber auch möglich, die zum Einkapseln der amorphen Partikel dienende Polyvinylalkohol-Lösung bereits im Kühlkreislauf 5/6 oder schon im Ansatzbehälter 1 zuzugeben.

[0076] Die so vorstabilisierte Lösung wird unmittelbar anschließend in den Sprühtrockner 8 eingeleitet, wo der Dispersion das Wasser entzogen und die Wirkstoffpartikel von Hüllmaterial eingekapselt werden.

[0077] Es entsteht jeweils ein freifließendes Pulver. Die Partikelgröße hängt in der angegebenen Weise von den Verdünnungsbedingungen im Strahldispergator ab.

[0078] Bei den erfindungsgemäßen Formulierungen handelt es sich um redispersierbare Pulver, die aus feinteiligen Wirkstoffpartikeln bestehen, welche von Hüllmaterial eingekapselt sind, wobei die Kapseln wiederum in Hüllmaterial eingebettet sind.

[0079] Die erfindungsgemäßen Pulver-Formulierungen sind auch bei längerer Lagerung stabil. Sie lassen sich durch Einrühren in Wasser in homogene Spritzflüssigkeiten überführen. Die Anwendung dieser Spritzflüssigkeiten erfolgt nach üblichen Methoden, also zum Beispiel durch Verspritzen, Gießen oder Injizieren. Außerdem ist es möglich, die Pulver zu granulieren, zu Tabletten, Pasten oder anderen Darreichungsformen zu verarbeiten.

[0080] Die Aufwandmenge an den erfindungsgemäßen Pulver-Formulierungen kann innerhalb eines größeren Bereiches variiert werden. Sie richtet sich nach den jeweils vorhandenen Wirkstoffen und nach deren Gehalt in den Formulierungen.

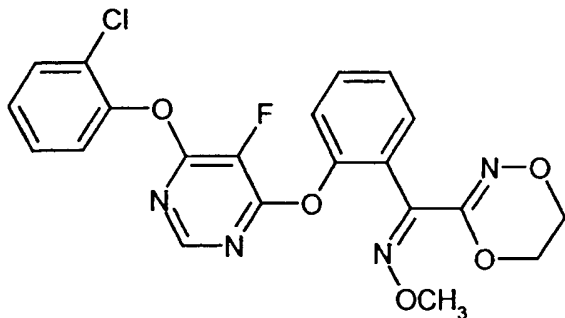
[0081] Mit Hilfe der erfindungsgemäßen Pulver-Formulierungen lassen sich Wirkstoffe in besonders vorteilhafter Weise ausbringen. Die enthaltenen Wirkstoffe sind leicht bioverfügbar und entfalten eine biologische Wirksamkeit, die wesentlich besser ist als diejenige herkömmlicher Formulierungen, in denen die aktiven Komponenten in kristallinem Zustand vorliegen.

[0082] Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele veranschaulicht.

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

[0083] In einem Behälter wurden 3 Liter einer Suspension bestehend aus 5 Gewichtsteilen des fungiziden Wirkstoffes der Formel



5 Gewichtsteilen Emulgator (Phosphorsäure-Mono-Dicster-Gemisch eines Tristarylphenolethoxylates mit durchschnittlich 16 Ethylenoxid-Einheiten, Handelsname Soprophor® 3D33),
0,1 Gewichtsteil Siliconöl-Entschäumer und
89,9 Gewichtsteilen Wasser

gemischt und mit Hilfe einer Perlmühle so gemahlen, dass die Partikelgröße zwischen 1 und 10 µm liegt. Die so hergestellte Suspension wurde in einen Wärmeaustauscher gepumpt, auf 108°C aufgeheizt und mit einem Volumenstrom von 22 Litern pro Stunde unter einem Homogenisierdruck von 80 bar in einen Strahldispersgator mit einer Düsenbohrung von 0,2 mm Durchmesser gefördert. Die anfallende Dispersion, in der die Partikel eine durchschnittliche Größe von 0,2 µm aufweisen, wurde über einen Kühlkreislauf innerhalb von Sekundenbruchteilen auf eine Temperatur von 30°C gekühlt, dann mit 1,2 Litern einer 25 gew.-%igen Lösung von Polyvinylalkohol (Mowiol® 3-83 der Fa. Clariant) in Wasser vermischt und unmittelbar anschließend über einen Sprühtrockner bei einer Abluft-Temperatur von < 80°C getrocknet. Man erhielt 550 g eines freifließenden Pulvers mit einem Wirkstoffgehalt von 24,8%.

Beispiel 2

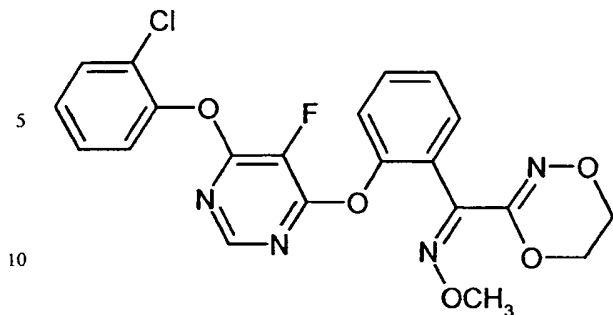
[0084] Nach der im Beispiel 1 angegebenen Methode wurde eine Suspension der dort aufgeführten Zusammensetzung unter den dort erwähnten Bedingungen einer Strahldispersgierung unterworfen und nach dem Kühlen auf 30°C mit 1,543 Litern einer 25 gew.-%igen Lösung von Polyvinylalkohol (Mowiol® 3-83 der Fa. Clariant) in Wasser sowie mit 600 g primärem Fettalkoholethoxylat (Handelsname: Dobanol 91-6 der Deutsche Shell Chemie GmbH) vermischt. Durch unmittelbar anschließendes Sprühtrocknen erhielt man 1 100 g eines freifließenden Pulvers mit einem Wirkstoffgehalt von 11,86%.

Beispiel 3

[0085] In einem Behälter wurden 3 Liter einer Suspension bestehend aus
5 Gewichtsteilen des fungiziden Wirkstoffes Tebuconazole,
5 Gewichtsteilen Emulgator (primärem Fettalkoholethoxylat (Handelsname: Dobanol 91-6 der Deutsche Shell Chemie GmbH)),
0,1 Gewichtsteil Siliconöl-Entschäumer und
89,9 Gewichtsteilen Wasser
gemischt und mit Hilfe einer Perlmühle so gemahlen, dass die Partikelgröße zwischen 1 und 10 µm liegt. Die so hergestellte Suspension wurde in einen Wärmeaustauscher gepumpt, auf 110°C aufgeheizt und mit einem Volumenstrom von 22 Litern pro Stunde unter einem Homogenisierdruck von 80 bar in einen Strahldispersgator mit einer Düsenbohrung von 0,2 mm Durchmesser gefördert. Die anfallende Dispersion, in der die Partikel eine durchschnittliche Größe von 0,2 µm aufweisen, wurde über einen Kühlkreislauf innerhalb von Sekundenbruchteilen auf eine Temperatur von 30°C gekühlt, dann mit 1, 2 Litern einer 25 gew.-%igen Lösung von Polyvinylalkohol (Mowiol® 3-83 der Fa. Clariant) in Wasser vermischt und unmittelbar anschließend über einen Sprühtrockner bei einer Abluft-Temperatur von < 80°C getrocknet. Man erhielt 550 g eines freifließenden Pulvers mit einem Wirkstoffgehalt von 24,8%.

Beispiel 4

[0086] In einem Behälter wurden 3 Liter einer Suspension bestehend aus
2,5 Gewichtsteilen des fungiziden Wirkstoffes Tebuconazole,
2,5 Gewichtsteilen des fungiziden Wirkstoffes der Formel

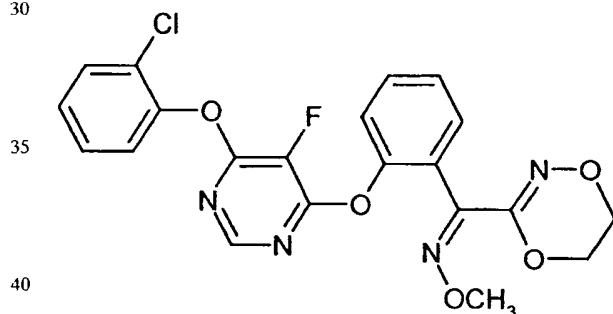


5 Gewichtsteilen des im Beispiel 1 genannten Emulgators,
 0,1 Gewichtsteil Siliconöl-Entschäumer und
 89,9 Gewichtsteilen Wasser

gemischt und mit Hilfe einer Perlmühle so gemahlen, dass die Partikelgröße zwischen 1 und 10 µm liegt. Die so hergestellte Suspension wurde in einen Wärmeaustauscher gepumpt, auf 110°C aufgeheizt und mit einem Volumenstrom von 22 Litern pro Stunde unter einem Homogenisierdruck von 80 bar in einen Strahldispersgator mit einer Düsenbohrung von 0,2 mm Durchmesser gefördert. Die anfallende Dispersion, in der die Partikel eine durchschnittliche Größe von 0,2 µm aufweisen, wurde über einen Kühlkreislauf innerhalb von Sekundenbruchteilen auf eine Temperatur von 30°C gekühlt, dann mit 1,2 Litern einer 25 gew.-%igen Lösung von Polyvinylalkohol (Mowiol® 3-83 der Fa. Clariant) in Wasser vermischt und unmittelbar anschließend über einen Sprühtrockner bei einer Abluft-Temperatur von < 80°C getrocknet. Man erhielt . . . g eines freifließenden Pulvers mit einem Wirkstoffgehalt von . . . %.

Vergleichsbeispiel I

[0087] In einem Behälter wurden 3 Liter einer Suspension bestehend aus
 5 Gewichtsteilen des fungiziden Wirkstoffes der Formel

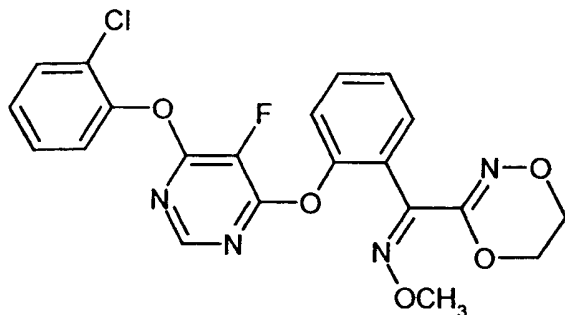


5 Gewichtsteilen des im Beispiel 1 genannten Emulgators,
 0,1 Gewichtsteil Siliconöl-Entschäumer und
 89,9 Gewichtsteilen Wasser

gemischt und mit Hilfe einer Perlmühle so gemahlen, dass die Partikelgröße zwischen 1 und 10 µm liegt. Die so hergestellte Suspension wurde in einen Wärmeaustauscher gepumpt, auf 108°C aufgeheizt und mit einem Volumenstrom von 22 Litern pro Stunde unter einem Homogenisierdruck von 80 bar in einen Strahldispersgator mit einer Düsenbohrung von 0,2 mm Durchmesser gefördert. Die anfallende Dispersion, in der die Partikel eine durchschnittliche Größe von 0,2 µm (gemessen nach der Photonen-Korrelations-Spektroskopie = PCS-Methode) aufweisen, wurde über einen Kühlkreislauf innerhalb von Sekundenbruchteilen auf eine Temperatur von 30°C gekühlt und dann in einem Sprühtrockner bei einer Abgastemperatur von 80°C getrocknet. Die Herstellung eines freifließenden Pulvers gelang nicht. Das getrocknete Material verklebt bereits im Trockner und weist kristalline Struktur auf.

Vergleichsbeispiel II

[0088] In einem Behälter wurden 3 Liter einer Suspension bestehend aus
 5 Gewichtsteilen des fungiziden Wirkstoffes der Formel



5 Gewichtsteilen des im Beispiel 1 genannten Emulgators,
0,1 Gewichtsteil Siliconöl-Entschäumer und
89,9 Gewichtsteilen Wasser

gemischt und mit Hilfe einer Perlmühle so gemahlen, dass die Partikelgröße zwischen 1 und 10 µm liegt. Die so hergestellte Suspension wurde in einen Wärmeaustauscher gepumpt, auf 108°C aufgeheizt und mit einem Volumenstrom von 22 Litern pro Stunde unter einem Homogenisierdruck von 80 bar in einen Strahldispersgator mit einer Düsenbohrung von 0,2 mm Durchmesser gefördert. Die anfallende Dispersion, in der die Partikel eine durchschnittliche Größe von 0,2 µm (gemessen nach der Photonen-Korrelations-Spektroskopie = PCS-Methode) aufweisen, wurde über einen Kühlkreislauf innerhalb von Sekundenbruchteilen auf eine Temperatur von 30°C gekühlt und dann mit einer solchen Menge einer 25 gew.-%igen Lösung von Polyvinylalkohol (Mowiol® 3-83 der Fa. Clariant) in Wasser vermischt, dass der Anteil an Polyvinylalkohol in dem resultierenden Produkt 15 Gew.-% betrug. Durch anschließende Sprühtrocknung bei einer Abluft-Temperatur von < 80°C wurden 300 g eines leicht agglomerierten Pulvers mit einem Wirkstoffgehalt von 40% erhalten. Der kristalline Anteil an Wirkstoff lag bei 1% und steigerte sich bei Lagerung des Produktes.

Verwendungsbeispiel A

Penetrationstest

[0089] In diesem Test wurde die Penetration von Wirkstoff durch enzymatisch isolierte Kutikeln von Apfelbaumblättern gemessen.

[0090] Verwendet wurden Blätter, die in voll entwickeltem Zustand von Apfelbäumen der Sorte Golden Delicious abgeschnitten wurden. Die Isolierung der Kutikeln erfolgte in der Weise, dass

- zunächst auf der Unterseite mit Farbstoff markierte und ausgestanzte Blattscheiben mittels Vakuuminfiltration mit einer auf einen pH-Wert zwischen 3 und 4 gepufferten Pectinase-Lösung (0,2 bis 2%ig) gefüllt wurden,
- dann Natriumazid hinzugefügt wurde und
- die so behandelten Blattscheiben bis zur Auflösung der ursprünglichen Blattstruktur und zur Ablösung der nicht zellulären Kutikula stehen gelassen wurden.

[0091] Danach wurden nur die von Spaltöffnungen und Haaren freien Kutikeln der Blattoberseiten weiter verwendet. Sie wurden mehrfach abwechselnd mit Wasser und einer Pufferlösung vom pH-Wert 7 gewaschen. Die erhaltenen sauberen Kutikel wurden schließlich auf Teflonplättchen aufgezogen und mit einem schwachen Luftstrahl geglättet und getrocknet.

[0092] Im nächsten Schritt wurden die so gewonnenen Kutikelmembranen für Membran-Transport-Untersuchungen in Diffusionszellen (= Transportkammern) aus Edelstahl eingelegt. Dazu wurden die Kutikeln mit einer Pinzette mittig auf die mit Silikonfett bestrichenen Ränder der Diffusionszellen plaziert und mit einem ebenfalls gefetteten Ring verschlossen. Die Anordnung war so gewählt worden, dass die morphologische Außenseite der Kutikeln nach außen, also zur Luft, gerichtet war, während die ursprüngliche Innenseite dem Inneren der Diffusionszelle zugewandt war. Die Diffusionszellen waren mit Wasser bzw. mit einem Gemisch aus Wasser und Lösungsmittel gefüllt.

[0093] Zur Bestimmung der Penetration wurden jeweils 9 µl einer Spritzbrühe der nachstehend genannten Zusammensetzung auf die Außenseite einer Kutikula appliziert.

Spritzbrühe A (erfindungsgemäß)

Pulver-Formulierung gemäß Beispiel in 1 Liter Wasser.
Wirkstoffgehalt 1 000 ppm

Spritzbrühe B (bekannt)

Herkömmliches Suspensionskonzentrat des im Beispiel 1 angegebenen fungiziden Wirkstoffes in 1 Liter Wasser.
Wirkstoffgehalt 1 000 ppm

[0094] In den Spritzbrühen wurde jeweils CIPAC-Wasser verwendet.

[0095] Nach dem Auftragen der Spritzbrühen ließ man jeweils das Wasser verdunsten, drehte dann jeweils die Kammern um und stellte sie in thermostatisierte Wannen, wobei sich unter der Außenseite der Kutikula jeweils eine gesättigte wässrige Calciumnitrat-4-hydrat-Lösung befand. Die einsetzende Penetration fand daher bei einer relativen Luftfeuch-

tigkeit von 56% und einer eingestellten Temperatur von 25°C statt. In regelmäßigen Abständen wurden mit einer Spritze Proben entnommen und mittels HPLC auf den Gehalt an penetriertem Wirkstoff hin untersucht.

[0096] Die Versuchsergebnisse gehen aus der folgenden Tabelle hervor. Bei den angegebenen Zahlen handelt es sich um Durchschnittswerte von 8 Messungen.

Tabelle A

	Wirkstoffpenetration in % nach		
	12 h	24 h	36 h
A	8	8	8,5
B	3	4	4,5

Verwendungsbeispiel B

20 Erysiphe-Test (Weizen)/kurativ

Dispergiernmittel: 1 Gew.-Teil des im Beispiel 1 genannten Emulgators

[0097] Man verdünnt eine Pulverformulierung gemäß Beispiel 1 unter Zusatz von Dispergiernmittel mit Wasser auf die gewünschte Konzentration.

[0098] Zur Prüfung auf kurative Wirksamkeit werden junge Pflanzen mit Sporen von Erysiphe graminis f.sp. tritici bestäubt. 48 Stunden nach der Inokulation werden die Pflanzen mit der Wirkstoffzubereitung in der angegebenen Aufwandmenge besprüht.

[0099] Die Pflanzen werden in einem Gewächshaus bei einer Temperatur von ca. 18°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von ca. 80% aufgestellt, um die Entwicklung von Mehltaupusteln zu begünstigen.

[0100] 9 Tage nach der Inokulation erfolgt die Auswertung. Dabei bedeutet 0% ein Wirkungsgrad, der demjenigen der Kontrolle entspricht, während ein Wirkungsgrad von 100% bedeutet, dass kein Befall beobachtet wird.

[0101] Aufwandmengen und Versuchsergebnisse gehen aus der folgenden Tabelle hervor.

Tabelle B

Erysiphe-Test (Weizen)/kurativ

Wirkstoff-Formulierung gemäß Beispiel	Aufwandmenge an Wirkstoff in g/ha	Wirkungsgrad in %
Erfindungsgemäß: 1	25	86

Patentansprüche

1. Pulverförmige Wirkstoff-Formulierungen, bestehend aus mindestens einem bei Raumtemperatur festen Wirkstoff, mindestens einem Dispergiernmittel, Polyvinylalkohol sowie gegebenenfalls Zusatzstoffen wobei die einzelnen Wirkstoffpartikel von einer Schicht aus Polyvinylalkohol umhüllt sind, in amorphem Zustand vorliegen und Durchmesser im Nanometer-Bereich aufweisen.
2. Verfahren zur Herstellung von pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man
 - a) mindestens einen bei Raumtemperatur festen Wirkstoff, mindestens ein Dispergiernmittel sowie gegebenenfalls Zusatzstoffe bei Raumtemperatur in Wasser suspendiert,
 - b) die dabei entstehende Suspension soweit aufheizt, dass die enthaltenen festen Komponenten schmelzen,
 - c) die anfallende Dispersion zunächst homogenisiert und dann schnell auf eine Temperatur unterhalb des Erstarrungspunktes der dispergierten Komponenten abkühlt,
 - d) danach eine wässrige Lösung von Polyvinylalkohol gegebenenfalls im Gemisch mit weiteren Hüllmaterialien sowie gegebenenfalls Zusatzstoffe zugibt und die entstehende Dispersion unmittelbar anschließend einer Sprühtrocknung unterwirft.
3. Verwendung von pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen gemäß Anspruch 1 zur Applikation der enthaltenen Wirkstoffe.
4. Verfahren zur Applikation von Wirkstoffen, dadurch gekennzeichnet, dass man pulverförmige Wirkstoff-Formu-

lierungen gemäß Anspruch 1 gegebenenfalls nach vorherigem Verdünnen mit Streckmitteln und/oder oberflächenaktiven Stoffen auf den Zielorganismus und/oder dessen Lebensraum ausbringt.

5. Apparatur zur Herstellung von pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen gemäß Anspruch 1, bestehend aus einem mit Rührwerk versehenen Behälter, der über

eine zur Druckerzeugung geeignete Pumpe mit

5

einem Wärmeaustauscher verbunden ist,

an welchen ein Strahldispersator angeschlossen ist, von dem eine Rohrleitung zu

einem mit Pumpe versehenen Kühlkreislauf führt, dessen Ausgangsleitung mit

einer Dosierpumpe sowie gegebenenfalls mit einem Mischbehälter verbunden ist und wobei an die davon weiterführende Rohrleitung

10

ein Sprührockner angeschlossen ist.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

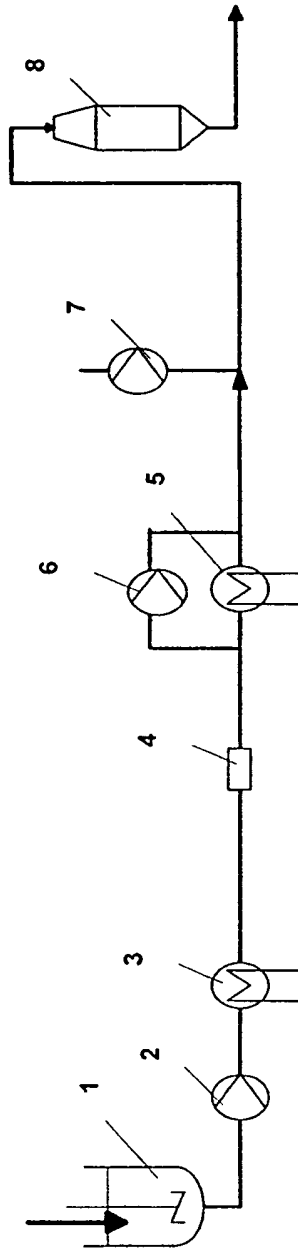


Abb. 1